

XUE SHUAN BING

血栓病

主编 薛家驹 薛家芹

陕西科学技术出版社

顾问: 李小方 陈文煜
主编: 薛家驹 薛家芹
副主编: 陈永福 贺安枫
编者: 李小方 范家驹 陈文煜 陈永福 张建宝
 田立华 王茂荣 薛家芹 贺安枫 薛家驹
责任编辑: 宋宇虎

前 言

血栓病是一组严重危害人类身体健康的常见病多发病。脑中风、冠心病、心肌梗塞、血栓闭塞性脉管炎等疾病的发病率、致残率、死亡率均居首位。随着我国人口老龄化的不断上升,血栓性疾病也逐渐增多,因此对血栓病的深入研究,对保障人民身体健康,延长人类寿命,提高生活质量具有重大意义。

本书试图将血栓病较新的基础理论知识及检查诊断方法、治疗预防方法奉献给读者,以共同提高对血栓性疾病的诊断治疗水平,探讨预防措施,以造福于人类。

近年来,血液流变学及微循环的研究进展很快,血栓病的发生发展与血液流变学的异常改变及微循环变化密切相关,对血栓病的诊断治疗及临床疗效观察有重要意义。血液稀释疗法、抗血小板药物应用、降低血细胞聚集力、吸附力药物应用、临床效果显著,血液流变学疗法对血栓病有显著的实用价值。这门新兴的多学科互相交叉的边缘学科对血栓病的研究有重要意义。

本书编写过程中得到第四军医大学范家骏教授、崔俊贤教授、第二炮兵学院多学科研究所赵国欣教授的热情支持和指导。在编写过程中,我们参阅了大量的国内外专家和学者的论著,在此一并表示衷心谢意。

由于水平有限,加上时间仓促,书中难免有错误和疏漏之处,诚望广大读者和专家批评指正。

薛家驹

一九九六年七月一日

目 录

第一章 血栓的形成

- 第一节 血管内皮损伤..... (1)
- 第二节 血小板与血栓形成..... (3)
- 第三节 血液流变学与血栓形成..... (12)
- 第四节 高凝状态与血栓形成..... (23)
- 第五节 高血脂与血栓形成..... (24)
- 第六节 前列腺素与血栓形成..... (25)
- 第七节 糖尿病与血栓形成..... (27)

第二章 血栓的分类与转归

- 第一节 血栓的分类..... (41)
- 第二节 血栓的危害与转归..... (42)

第三章 凝血与抗凝

- 第一节 机体的凝血机制..... (45)
- 第二节 正常血液抗凝机理..... (57)

第四章 血栓病的检查方法

- 第一节 心电图检查..... (68)
- 第二节 血流图检查..... (72)
- 第三节 微循环镜检查..... (74)
- 第四节 超声多普勒检查..... (76)
- 第五节 血液流变学检查..... (77)
- 第六节 X线电子计算机体层摄影(CT)..... (79)
- 第七节 磁共振计算机断层成像(MRI)..... (83)
- 第八节 脑血管造影及数字减影血管造影(DSA)..... (85)

第五章 血栓病的治疗

- 第一节 抗凝疗法 (87)
- 第二节 溶栓疗法 (95)
- 第三节 低能量氦氖激光血管内照射疗法..... (105)
- 第四节 抗血小板药物应用..... (110)
- 第五节 中医药在血栓病中的应用..... (119)
- 第六节 高粘滞血症的治疗方法..... (127)

第六章 各种血栓病及综合征

- 第一节 脑血栓性疾病..... (134)
- 第二节 颈动脉硬化性闭塞症..... (156)
- 第三节 锁骨下动脉盗血综合征..... (159)
- 第四节 肺血栓栓塞..... (162)
- 第五节 冠心病..... (169)
- 第六节 急性肠系膜动脉栓塞..... (218)
- 第七节 腹腔静脉血栓形成..... (226)
- 第八节 上腔静脉阻塞综合征..... (229)
- 第九节 下腔静脉阻塞综合征..... (233)
- 第十节 巴德—希阿里综合征..... (236)
- 第十一节 胸腹壁血栓性浅静脉炎..... (238)
- 第十二节 急性动脉阻塞性疾病..... (238)
- 第十三节 动脉硬化性闭塞疾病(ASO) (247)
- 第十四节 血栓闭塞性脉管炎(TAO) (258)
- 第十五节 大动脉炎..... (269)
- 第十六节 雷诺氏病..... (276)
- 第十七节 乌脚病..... (283)
- 第十八节 下肢深静脉血栓形成..... (285)

第十九节	血栓性浅静脉炎·····	(296)
第二十节	弥散性血管内凝血(DIC)·····	(301)

附录 1	脑血管疾病诊断要点
附录 2	脑血管疾病的诊断标准及病型、重症度分类
附录 3	脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准
附录 4	缺血性心脏病诊断标准
附录 5	冠心病诊断及疗效评定标准
附录 6	急性心肌梗塞溶栓疗法参考方案
附录 7	播散性血管内凝血诊断标准
附录 8	周围血管病诊断标准
附录 9	血液流变学正常参考值

第一章 血栓的形成

血栓病是由血栓而引起血管腔的狭窄或闭塞,造成脏器缺血梗塞坏死,使之发生机能障碍所引起的疾病。

血栓的形成与血管壁内皮细胞受损(血液壁形状变化)及血流变化和血液成份改变密切相关。

第一节 血管内皮损伤

血管内皮损伤是血栓形成的最基本原因。正常的血管内皮细胞具有保护血管内皮及皮下组织的作用,使血液不直接与之接触,避免了血栓的形成。血管内皮细胞可释放出许多活性物质如肌动肌球蛋白、纤维连接蛋白、因子Ⅲ相关抗原、纤溶酶原活化素、纤溶酶原活化素抑制物、凝血因子、粘多糖、前列环素、血管紧张素转移酶等。一旦内皮细胞受损这些物质就会与血小板相互作用,凝血系统与抗凝系统的平衡就被破坏,引起血小板粘附、聚集并激活凝血系统,产生大量纤维蛋白网,网内充以大量血细胞(红细胞、血小板、白细胞)相互粘附在一起,这就是血栓。

造成血管内皮细胞损伤的因素:

一、生物化学因素

细菌内毒素、病毒、肾上腺素、缓激肽、血管紧张素Ⅱ、5-羟色胺、组织胺等生物因素可使血管内皮细胞收缩,通透性增加。烟草里的尼古丁、一氧化碳、高半胱氨酸及乳酸血症等化学因素均有损伤血管内皮细胞的作用。

二、免疫因素

免疫复合物可引起血管内皮损伤。其抗原可以是各种微生物、食物、药物、烟草、异种蛋白、低密度脂蛋白等,在体内产生抗体,抗原抗体复合物引起血管内皮细胞损伤。嗜碱细胞-IgE 反应时所释放的血管活化物质可引起免疫复合物沉积在血管壁上,使内皮细胞通透性增高,有利于脂蛋白通过,这是形成动脉硬化的重要原因。乙型肝炎病毒可引起免疫性血管炎,引起血管内皮损伤。

三、机械因素

血流的切应力(即机械因素)在小动脉比大动脉为高,当血流切应力为 0.4Pa 时可引起血管内皮细胞损伤。且可激活血小板,释放血小板分解酶、血小板通透因子、弹性蛋白、胶原酶等,这些物质可引起血管内皮细胞损伤,血小板激活阈值为 0.05~0.1Pa。

另外高胆固醇血症、胆汁酸盐、放射线、糖皮质激素、甲状腺素等均可使内皮细胞受损。血管内皮细胞受损伤,使其内皮下组织裸露,血小板粘附聚集于损伤部位。在内皮损伤部位,抑制血小板粘附、聚集的物质和前列环素(PGI₂)生成减少,相

反,促血小板粘附聚集的物质作用增强,并引起血小板的释放反应,释放出二磷酸腺苷等物质,并同时生成 TXA_2 , 这些物质使血小板聚集成堆,纤维蛋白参与形成血栓(白色血栓),致使血管内腔狭窄,继续发展导致血管闭塞。使血管所供应的组织缺血甚至坏死。

血管外膜的组织纤溶活性较强,人的大动脉内膜及中膜纤溶活性弱。在大动脉、动脉、静脉,其内膜内皮细胞,中膜、外膜的营养血管均具有纤溶活性。纤溶活性局限于内皮细胞。血管壁含有丰富的纤溶酶原激活物,对维持生理性纤溶和预防病理性血栓形成有十分重要的作用。血管壁的纤溶活性随年龄的增加而有所降低。动脉硬化患者的血管内膜的组织纤溶活性明显降低。因此老年人和动脉硬化患者易发生血栓形成。

有人研究发现 β -脂蛋白有抑制组织纤溶酶原激活物的作用。

血管壁的凝血活性动脉壁内膜比中膜和外膜强。当血管内膜受损时释放组织凝血活酶,使纤维蛋白原变为纤维蛋白(网)沉着于局部,同时引起血小板粘附聚集于损伤处。内膜的血管激酶在 Ca^{2+} 存在条件下,可使纤维蛋白原凝固。大动脉内膜的血管激酶随年龄增加而增加,动脉硬化进展期有增加的趋势。

第二节 血小板与血栓形成

在正常情况下,血小板与血管内皮细胞不发生反应,这是由于血管内膜非常光滑且带有负电荷,血小板表面也带有丰富的负电荷,它们相互排斥;内皮细胞表面存在着抗凝血酶

(AT-Ⅲ)辅因子,其化学性质为乙酰肝素硫酸脂,可加强AT-Ⅲ的抗凝作用;血管内皮生成的组织型纤溶酶原激活物(t-PA)具有较强的纤溶活性;血管内皮合成和释放的前列环素,抑制血小板聚集;内皮细胞提供血栓调节蛋白,加速蛋白C在内皮表面的活化,促进纤溶并破坏凝血因子V和Ⅷ;内皮细胞还可通过摄取、灭活、清除等功能,减少促进凝血和活化血小板的物质。通过以上这些功能,使内皮细胞与血小板维持生理动态平衡,使血液在血管内顺利流动。

如果在高血压、高脂血症、吸烟、生物化学因素、免疫代谢因素、机械因素等作用下,使血管内皮受损。缘流中的血小板,通过血小板膜上的糖蛋白Ib和血浆因子Ⅷ(FⅧ,VWF)与内皮下裸露的微纤维、胶原等组织粘附。血小板粘附后在胶原及血管内皮损伤时释放的ADP作用下,使血小板膜上的一些糖蛋白(GPⅠb、GPⅢa)与纤维蛋白原结合,纤维蛋白原通过与 Ca^{2+} 的连结,在血小板之间“搭桥”,使血小板聚集(第一相聚集),第一相聚集后,血小板立刻发生释放反应,血小板释放的ADP、 TXA_2 使靠近它的血小板形态发生粘性变形进而聚集。血液中血小板释放ADP、儿茶酚胺、5-羟色胺等使血小板发生第二相聚集。血小板活化后“翻转”于血小板表面的血小板因子3(PF3)可促进血凝固。血管壁损伤所产生的组织凝血活酶启动外源性凝血系统,血液凝固等第二阶段产生的凝血酶,不仅可使纤维蛋白原变为纤维蛋白,而且可使血小板产生环内过氧化物如 PGG_2 、 PGH_2 ,血栓素等进一步促进了血小板聚集,在受损的血管壁处形成血小板血栓,血小板血栓不牢固,但在血液凝固时所生成的纤维蛋白形成网状,将血小板网住,使其形成牢固的白色血栓。血管内皮损伤后裸露的胶原

作用于血小板时,血小板膜上能产生 CICA,激活因子 XI, ADP 与血小板相互作用时,在血小板膜上产生 CPFA,其作用是激活因子 VII,这些血小板的产物能促进血液凝固,使凝血酶进一步增多致血栓形成。

受损血管壁血栓形成时,由血管内皮细胞产生和释放前列环素(PGI_2)和纤溶酶原激活物(t-PA),可限制血栓形成的大小, t-PA 具有与纤维蛋白较强的亲和性,能激活纤维蛋白上的纤溶酶原变成纤溶酶,使纤维蛋白降解,故起溶栓作用,其产生的纤维蛋白降解产物 FDP 有抗凝及抑制血小板聚集作用。内皮细胞与平滑肌细胞在各种因素作用下,由磷脂膜释放出花生四烯酸,生成前列环素,它具有极强的抑制血小板聚集和释放反应的作用。在动脉硬化部位由于明显产生 t-PA 及 PGI_2 减少,是造成血栓形成的重要原因之一,如图 1

血小板的寿命大致为 8~11 天。血小板生成后被释放到血液循环中,有一部分进入活化状态,而大部分因随时间衰老并在脾脏破坏。

血小板粘附、伸展、聚集和释放反应在初期止血、血栓形成和动脉硬化等病理生理过程中起重要作用。血小板表面的糖蛋白与内皮下基质和血浆的粘附蛋白之间的相互作用机理的研究取得重要进展。在血小板聚集反应中 GP II b-III a 为 Fg 受体;粘附和伸展反应中 GPIb-IX 为 VWF 受体, GPIa-III a 为胶原受体, GPIc-III a 为 Fn 受体。

血小板研究新进展:

一、粘附蛋白

在血管内皮下基质和血浆中存在许多与血小板粘附作用

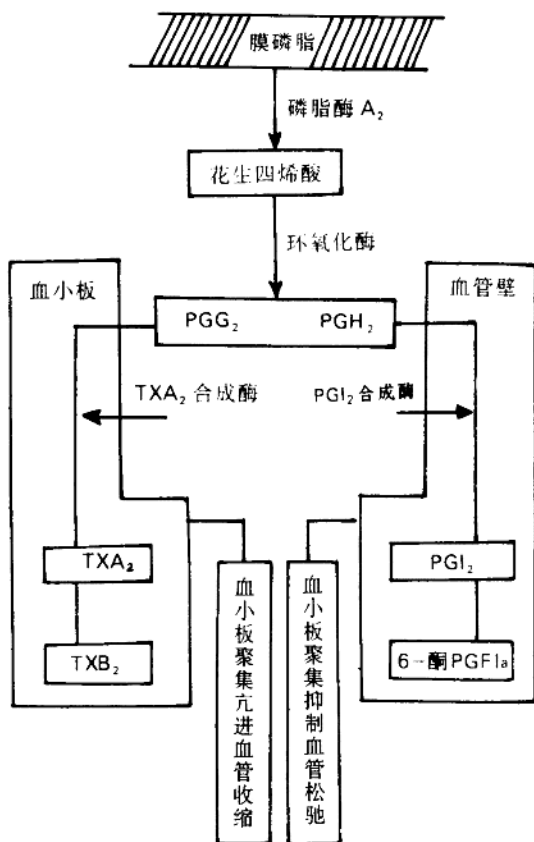


图1 TXA₂ 与 PGI₂ 的合成途径

相关的蛋白大分子,如纤维蛋白原(Fg)、纤维结合蛋白(Fn)、凝血酶敏感蛋白(TSP)、vonwillebrand 因子(VWF)、体外粘附蛋白(Vn)、层素(Ln)及胶原蛋白,以上被一些专家称之为

粘附蛋白。

(一)纤维蛋白原(Fg)

是血浆中含量较高的大分子蛋白,正常血浆中含 2~4g/L,分子量为 330KD。Fg 在许多诱导剂如 ADP、胶原等引起的血小板聚集中有重要作用。在缺乏 Fg 或血小板膜上纤维蛋白原受体时,这些诱导剂就不能引起血小板聚集。Fg 是在肝脏合成的。

(二)纤维结合蛋白(Fn)

是一种大分子糖蛋白,由两条分子量约 220KD 的多肽链组成。血浆中约含 300ug/mL,主要存在于血浆冷沉淀中,也存在于其他体液和大多基底膜中,Fn 是多功能蛋白,它与胶原、纤维蛋白、纤维蛋白原、肝素、纤维母细胞有结合位点,Fn 对变性的胶原比对未变性者亲和性高,对纤维蛋白比纤维蛋白原亲和性高,而在伤口损伤处变性的胶原(轻度水解的胶原)和纤维蛋白亲和性都高。Fn 是由纤维母细胞和内皮细胞合成的,血浆的 Fn 主要来自肝细胞及内皮细胞。

(三)Von willebrand 因子(VWF)

是由亚单位为 20KD 组成的多聚体,分子量最高达 2000KD,在血浆中与因子Ⅷ结合,成为因子Ⅷ在血循环中的载体。当 VWF 缺乏时,因子Ⅷ易被清除出循环。VWF 上有糖蛋白 Ib、肝素、胶原、糖蛋白 IIb/IIIa 的结合位点。VWF 是由血管内皮细胞合成的,巨核细胞也可合成。是血小板粘附于受损血管壁必不可少的蛋白。

(四)凝血酶敏感蛋白(TSP)

是由 3 条分子量为 180KD 多肽链组成的大分子蛋白质,血浆中含量约 20mg/mL。广泛存在于组织中和细胞表面如激

活的血小板、纤维母细胞、内皮细胞、主动脉平滑肌细胞等,也是细胞外基质的主要成份。TSP 存在于血小板 α 颗粒中,当凝血酶激活血小板时即可释放。内皮细胞、纤维母细胞、平滑肌细胞也可合成和释放 TSP。TSP 是多功能蛋白,它可与肝素、纤溶酶原、纤维蛋白原、Fn 等结合。

(五)体外粘附蛋白(Vn)

是补系统的一种蛋白质,初称 S 蛋白,补系统激活后 C_5b_9 形成膜攻击复合物,引起细胞膜损伤而致细胞溶解,Vn 可与这种复合物结合并抑制它损伤细胞膜的作用,Vn 在血浆中大约为 0.5mg/mL,是一种酸性糖蛋白,含 10% 碳水化合物。分子有两种形式,一为单链,分子量 84KD,另一为双链分子量为 69KD 和 15KD,Vn 含有 RGD。

上述 5 种粘附蛋白有三个共同特征:

①它们在细胞与细胞以及细胞与细胞外基质之间的粘附反应中起重要作用。

②除 TSP 外,在它们的蛋白结构中均含有精氨酸、甘氨酸、天冬氨酸(RGD)的三肽。

③这些粘附蛋白在它们作用的细胞表面有特异性受体,称为结合分子或细胞粘附分子。在血小板膜表面,这种受体就是糖蛋白 $IIb-IIIa$ (GP $IIb-IIIa$)。

二、血小板膜蛋白

血小板粘附过程是细胞与皮下基质之间的相互作用,参与这一过程的除了 GPIb-IX 复合物以外,还有 GPIa- IIa 、GPIC- IIa 和 GPIC'- IIa 复合物等。

血小板聚集过程是细胞与细胞之间相互作用,除了 GP

Ⅱb-Ⅲa 以外,还有 GPIV 和颗粒膜蛋白(GMP)140 与此相关。

(一)GP Ⅱb-Ⅲa(糖蛋白 Ⅱb-Ⅲa)

在血小板聚集过程中起重要作用,缺乏者为血小板无力症。在血小板活化过程中 GP Ⅱb-Ⅲa 形成了 Fg、VWF、Fn 和 Vn 的受体,成为细胞粘附分子代表之一。

(二)GPIb-IX

GPIb 和 GPIX 在血小板膜上以 1:1 分子比例形成复合物,在血小板粘附于内皮下组织的过程中起重要作用,缺乏者为巨大血小板综合症(BSS)。在 GPIb-IX 分子中存在着 VWF 和凝血酶受体,以及药物依赖性抗体的结合部位。

(三)GPIa-Ⅱa、GPIC-Ⅱa、GPIC*-Ⅱa

GPIa-Ⅱa(VIA-2)、GPIC-Ⅱa(VIA-5)和 GPIC*-Ⅱa(VIC-6)在血小板与内皮下基质,包括胶原、纤维结合蛋白(Fn)和层素的相互作用中起重要作用。

血小板粘附于胶原的过程较为复杂尚未完全阐明。洗涤而没有活化的血小板粘附于Ⅰ型和Ⅲ型胶原过程中依赖于 GPIa-Ⅱa 和镁离子。在血小板活化“伸展”过程中 GP Ⅱb-Ⅲa 起着 Fn 的作用。而休止血小板粘附于 Fn 的过程则以 GPIC-Ⅱa 作为受体,并依赖 Fn 的 RGD 和镁离子。休止血小板亦可以粘附于层素,而这过程中 GPIC*-Ⅱa 起着受体作用。

对这些血小板 GP 的分子生物学研究将进一步阐明血管内皮损伤初期血小板膜表面 GP 的相互作用。

(四)GPVI(GP Ⅲb,CD36)

GPVI 存在于血小板、内皮细胞、单核细胞和某些肿瘤细

胞表面,GPVI 是凝血酶敏感蛋白(TSP)的受体,在不可逆血小板聚集过程中起作用。其单抗与多抗可以抑制胶原和凝血酶诱导的血小板聚集和释放反应。

(五)GMP140(CD62)

GMP140 是一个分子量为 140KD 的颗粒膜蛋白,贮存于血小板的 α 颗粒和血管内皮细胞的 weibel-palade 小体。当细胞活化时 GMP140 迅速分布于细胞表面,在调节血小板与白细胞以及内皮细胞与白细胞相互的作用过程中起重要作用。对其基因结构研究不仅有助于血栓止血研究,而且更有助于炎症免疫机理的研究。

三、血小板膜蛋白受体的药理学研究

血小板在初期止血和动脉血栓形成过程中起重要作用。

血小板在各种诱导剂作用下发生活化反应,包括血小板变形、粘附、释放和聚集,同时形成第 3 因子,促进因子 X 活化和凝血酶生成。此外,活化的血小板还能抑制纤溶,一方面通过其释出因子 X III,交联加固纤维蛋白增加对纤溶酶的抗性,另一方面还能释出溶酶原激活剂的抑制物(PAI)。活化血小板释放和形成血栓素 A_2 (TXA_2)、5-羟色胺、组织胺和生长因子(PDGF)使血管收缩,促进血栓形成或平滑肌细胞增生。以动脉粥样斑块形成为基础的急性心肌梗塞早期、不稳定心绞痛和脑卒中患者均可发生血小板活化和动脉血栓形成。在粥样斑块裂解或冠状动脉溶栓治疗过程中亦可激起或增强血小板的活化反应,导致溶栓迟缓或再梗塞。因此抑制血小板活化的抗血栓药物已成为心脑血管疾病重要的治疗手段。目前常用的阿斯匹林系通过抑制环氧酶的作用阻断 TXA_2 生

成。然而血小板活化涉及多种途径,阿斯匹林显然不能抑制其他诱导剂引起的血小板活化如凝血酶和 5-羟色胺等。因此,寻找新型抗血小板药物成为一个重要课题。能够抑制血小板膜糖蛋白受体及其粘附蛋白配基之间相互作用的药物,是研究重点之一。这些药物能影响或阻断血小板膜受体与配基之间的反应,抑制血小板的聚集与粘附反应,产生抗血栓形成的作用。目前研究的药物有四类。

(一)噻氯匹啶(Ticlopidine)

又称抵克利得,它可同时抑制外源和内源性 ADP 诱导的血小板聚集反应。1981 年我国首先报告了抵克利得抑制 ADP 诱导的纤维蛋白原与血小板结合反应(Thromb Haemostae 46: 590,1981),提示抵克利得的抗血小板作用可能在于干扰 ADP 诱导的 GP IIb-IIIa 的纤维蛋白受体形成,研究结果表明抵克利得具有显著的抗血栓作用,临床效果优于潘生丁和阿斯匹林,在脑血管病、周围血管及微血管疾病是一个有效的抗血栓形成药物。

中国人有效剂量为 250mg/日。

(二)抗血小板膜糖蛋白的单克隆抗体

作用于血小板膜糖蛋白的单克隆抗体能够抑制血小板的粘附和聚集。目前研究较为深入的是作用于 GP IIb-IIIa 受体的单克隆,例如 7E3 和 10E5。动物试验可以抑制血小板聚集和完全阻止血栓形成,能有效地防止纤溶后冠状动脉梗塞。要在临床上应用,必须克服鼠源性抗体的免疫原问题,以及这类抗体引起血小板减少和出血时间延长而带来的出血倾向。

(三)合成多肽

RGD-AA 顺序在血小板 GP IIb-IIIa 受体与 Fg 等粘